

THE SUSCEPTIBILITY OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE TO ANTIBIOTICS AMONG CHILDREN TREATED AT THE NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL, 2020

Nguyen Quang Thieu*, Hoang Dinh Canh

National Institute of Malariology, Parasitology and Entomology - 34 Trung Van, Nam Tu Liem, Hanoi, Vietnam

Received 14/02/2023

Revised 08/03/2023; Accepted 13/04/2023

ABSTRACT

Objectives: Streptococcus pneumoniae causes severe diseases with a high mortality rate. The study aims to determine the susceptibility of Streptococcus pneumoniae to antibiotics among children aged < 5 years old at the National Children's Hospital to find the most effective treatment.

Study methods: The study was conducted in the laboratory with a descriptive research design.

Results: Streptococcus was resistant to macrolides (> 95%), cotrimoxazole (90%), and clindamycin (95.3%). Multiple antibiotic resistance Streptococcus accounted for 64%. In addition, 100% of Streptococcus were sensitive to rifampicin, linezolid and vancomycin, followed by amoxicillin (MIC₉₀ = 2 µg/ml) at 95%, ceftriaxone (MIC₉₀ = 4 µg/ml) at 61.1%, cefotaxime (MIC₉₀ = 4 µg/ml) at 57.4%, and penicillin G (MIC₉₀ = 4 µg/ml) at 43.9%.

Conclusions: Streptococcus was resistant to penicillins, cephalosporins, sulphonamides, and macrolides. It was still sensitive to rifampin, glycopeptides, oxazolidinones, and quinolones. Therefore, the treatment of Streptococcus pneumoniae should be based on its antibiotic resistance patterns to find the most sensitive antibiotic.

Keywords: Streptococcus, pneumoniae, children, MIC: minimum Inhibitory Concentration.

*Corresponding author

Email address: thieunq@yahoo.com

Phone number: (+84) 912 216 817

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i3.661>



XÁC ĐỊNH ĐỘ NHẠY CẢM VỚI KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI DO PHẾ CẦU KHUẨN Ở TRẺ EM ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG 2020

Nguyễn Quang Thiều*, Hoàng Đình Cảnh

Viện Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng Trung ương - 34 Trung Văn, Nam Từ Liêm, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 14 tháng 02 năm 2023

Chỉnh sửa ngày: 08 tháng 03 năm 2023; Ngày duyệt đăng: 13 tháng 04 năm 2023

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đề tài xác định độ nhạy cảm với kháng sinh điều trị viêm phổi do phế cầu khuẩn ở trẻ em < 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương nhằm xác định kháng sinh có hiệu quả điều trị tốt nhất.

Phương pháp nghiên cứu: Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu mô tả thực nghiệm tại labo

Kết quả: Phế cầu khuẩn có tỷ lệ kháng cao > 95% với các kháng sinh nhóm macrolid, kháng 90% với cotrimoxazol, kháng 95,3% với clindamycin. Phế cầu khuẩn đa kháng kháng sinh chiếm 64%. Tỷ lệ phế cầu khuẩn nhạy cảm 43,9% với penicillin G (MIC₉₀=4 µg/ml), nhạy cảm 57,4% với cefotaxim (MIC₉₀ = 4 µg/ml), nhạy cảm 61,1% với ceftriaxon (MIC₉₀ = 4 µg/ml), nhạy cảm 95% với amoxicillin (MIC₉₀ = 2 µg/ml), nhạy cảm 100% với rifampicin, linezolid và vancomycin.

Kết luận: Phế cầu khuẩn đã kháng với nhiều họ kháng sinh penicillin, cephalosporin, sulfamid, macrolid. Còn nhạy cảm với họ rifampin, glycopeptid, oxazolidinon, quinolon. Vì vậy, khi điều trị viêm phổi do phế cầu cần làm kháng sinh đồ lựa chọn kháng sinh nhạy cảm nhất.

Từ khóa: Phế cầu, viêm phổi, trẻ em, MIC: minimum Inhibitory Concentration (nồng độ ức chế tối thiểu).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi do phế cầu là dạng nặng nhất của viêm phổi ở trẻ em, trên 90% viêm phổi do phế cầu ở trẻ em phải vào viện cấp cứu. Tử vong gây ra bởi viêm phổi do phế cầu chiếm 81% số trường hợp tử vong do phế cầu ở trẻ dưới 5 tuổi [1]. Tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu thay đổi theo thời gian và có xu hướng tăng cao làm giảm hiệu quả điều trị của kháng sinh. Việc xác định đúng độ nhạy cảm

của kháng sinh với phế cầu khuẩn có ý nghĩa quan trọng góp phần nâng cao chất lượng điều trị, giảm tử vong. Đề tài: Xác định độ nhạy cảm với kháng sinh điều trị viêm phổi do phế cầu khuẩn ở trẻ em điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương, có ý nghĩa thực tiễn và có tính cấp thiết cao.

Mục tiêu: Đề tài Xác định độ nhạy cảm với kháng sinh điều trị viêm phổi do phế cầu khuẩn ở trẻ em < 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương nhằm xác định kháng sinh có hiệu quả điều trị tốt nhất.

*Tác giả liên hệ

Email: thieunq@yahoo.com

Điện thoại: (+84) 912 216 817

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i3.661>

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Trẻ em từ 0 đến 5 tuổi (60 tháng) điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian nghiên cứu, đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Khoa Vi sinh Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.3. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 1/2018 đến 12/2019.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu mô tả thực nghiệm tại labo [2].

2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Toàn bộ 164 trẻ em đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xác định viêm phổi đơn nhiễm do phế cầu khuẩn điều trị tại Bệnh

viện Nhi Trung ương năm 2020

- 17 loại kháng sinh thuộc 11 nhóm kháng sinh

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

- Xác định khả năng nhạy cảm của các nhóm kháng sinh và từng loại kháng sinh với phế cầu bằng máy thử nhạy cảm tự động

2.2.3. Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật nuôi cấy vi khuẩn, kỹ thuật Realtime PCR

- Kỹ thuật đánh giá độ nhạy cảm của phế cầu khuẩn với kháng sinh được thực hiện và đọc trên máy kháng sinh đồ tự động .

- Các số liệu được phân tích bằng các phần mềm thống kê y sinh học Epidata 16.0 và Stata 30.0 [2].

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm kháng kháng sinh của phế cầu

Bảng 3.1: Tính nhạy cảm kháng sinh của phế cầu khuẩn (n =164)

Nhóm kháng sinh	Tên kháng sinh	Tổng số Mẫu thử nghiệm	Nhạy	Trung gian	Kháng
			Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)
Penicillin	Penicillin G	132	58 (43,9)	74 (56,1)	0 (0)
	Penicillin V	132	5 (3,8)	30 (22,7)	97 (73,5)
	Amoxicillin	40	38 (95)	1 (2,5)	1(2,5)
Cephalosporin	Cefotaxim	162	93 (57,4)	43 (26,5)	26(16,1)
	Ceftriaxon	162	99 (61,1)	30 (18,5)	33 (20,4)
Macrolid	Azithromycin	154	3 (1,9)	1 (0,7)	150(97,4)
	Clarithromycin	68	1 (1,5)	0 (0)	67 (98,5)
	Erythromycin	159	5 (3,1)	0 (0)	154 (96,9)
Sulfamid	TMP/SMX	100	9 (9)	1 (1)	90 (90)
Rifampin	Rifampicin	45	45 (100)	0 (0)	0 (0)
Phenicol	Chloramphenicol	100	81 (81)	0 (0)	19 (19)
Cyclin	Tetracyclin	64	17 (26,6)	0 (0)	47(73,4)
Glycopeptid	Vancomycin	162	162 (100)	0 (0)	0 (0)
Oxazolidinon	Linezolid	62	62 (100)	0 (0)	0 (0)
Quinolon	Levofloxacin	162	161 (99,4)	0 (0)	1 (0,6)
	Ofloxacin	98	98 (100)	0 (0)	0 (0)
Lincosamid	Clindamycin	64	3 (4,7)	0 (0)	61 (95,3)

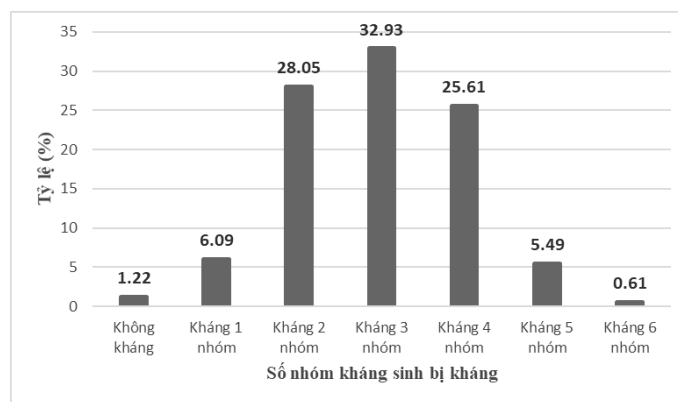
Phế cầu khuẩn có tỷ lệ kháng cao với các kháng sinh nhóm macrolid (97,4% với azithromycin, 98,53% với clarithromycin và 96,86% với erythromycin), kháng 89,8% với trimethoprim/sulfamethoxazon, kháng 95,31% với clindamycin, kháng 73,44% với tetracyclin, 19% kháng với chloramphenicol. Phế cầu khuẩn giảm nhạy cảm với penicillin, 56,06% không nhạy cảm với penicillin G, 73,48% kháng với penicillin V. Tuy nhiên phế cầu còn nhạy cảm 95% với amoxicillin, nhạy cảm 100% với rifampicin, linezolid, vancomycin. Phế cầu

giảm nhạy cảm với các kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 3 (C3G): 41,56% không nhạy cảm với cefotaxim, 37,95% không nhạy cảm với ceftriaxon. Phế cầu đã kháng với các kháng sinh quan trọng levofloxacin.

3.2. Phân bố tỷ lệ đơn kháng và đa kháng của phế cầu khuẩn với kháng sinh

Với 17 loại kháng sinh thuộc 11 nhóm được thử nghiệm trên máy tự động với 164 mẫu phế cầu khuẩn, kết quả như sau:

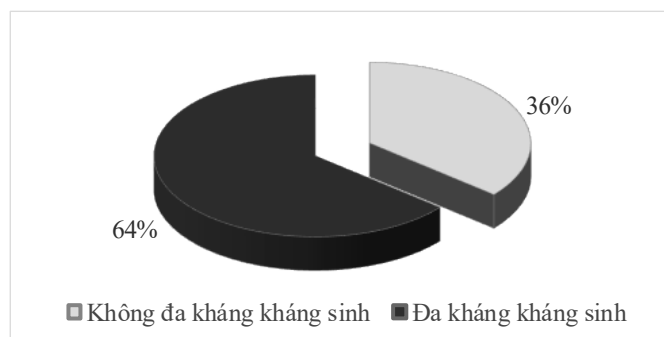
Hình 3.1: Đặc điểm kháng theo nhóm kháng sinh của phế cầu khuẩn (n=164)



Có 2 trường hợp 2/164 (1,22%) phế cầu không kháng với kháng sinh nào. Kháng ít nhất một kháng sinh trong 3 nhóm kháng sinh chiếm tỷ lệ cao nhất (32,93%), có

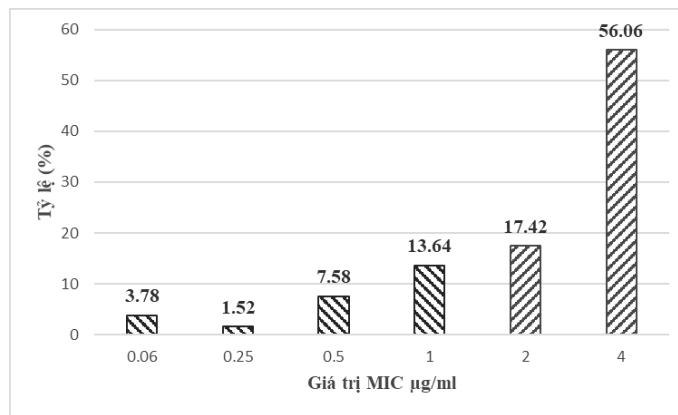
một trường hợp 1/164 (0,61%) kháng ít nhất một kháng sinh trong tất cả 6 nhóm kháng sinh.

Hình 3.2: Tỷ lệ phế cầu khuẩn đa kháng kháng sinh (n=164)



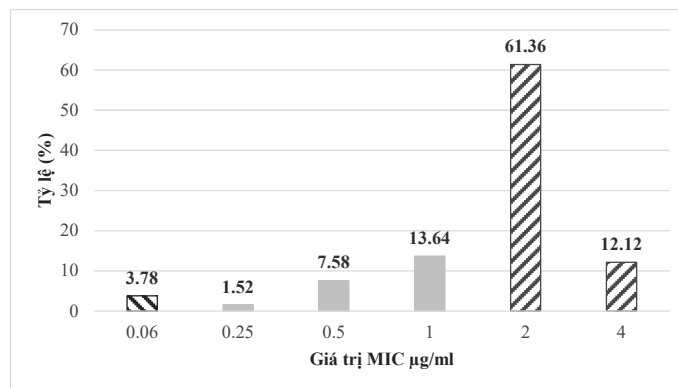
Phế cầu khuẩn kháng ít nhất một kháng sinh trong ít nhất 3 nhóm kháng sinh chiếm 64%, tỷ lệ đa kháng (kháng ít nhất từ 2 nhóm kháng sinh trở lên chiếm 36%)

Hình 3.3: Phân bố theo MIC của penicillin G



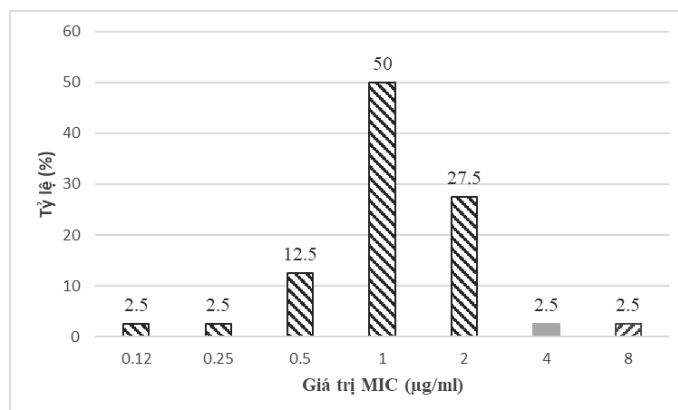
Phế cầu khuẩn chưa kháng với penicillin G nhưng tỷ lệ trung gian chiếm đến 56%. Nồng độ ức chế tối thiểu MIC₅₀ > 2µg/l và MIC₉₀ = 4 µg/l.

Hình 3.4: Phân bố theo MIC của penicillin V



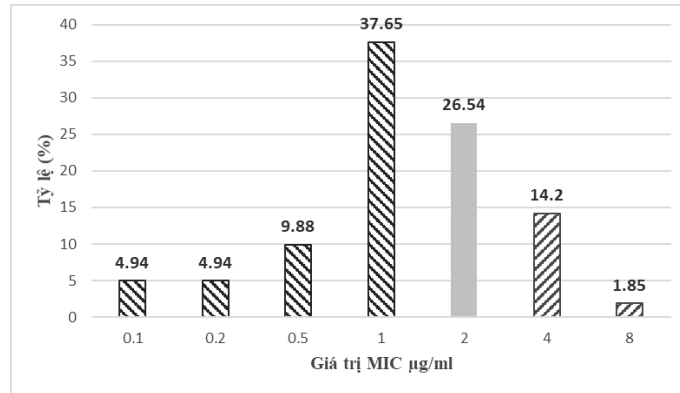
Phân bố phế cầu khuẩn theo nồng độ ức chế tối thiểu của penicillin V đã dịch hẳn sang bên phải của hình vẽ, thể hiện phế cầu có tỷ lệ kháng cao với penicillin V, xu hướng trở nên kháng hoàn toàn trong thời gian tới. MIC₅₀ = 2µg/l và MIC₉₀ = 4µg/l.

Hình 3.5: Phân bố theo MIC của amoxicillin



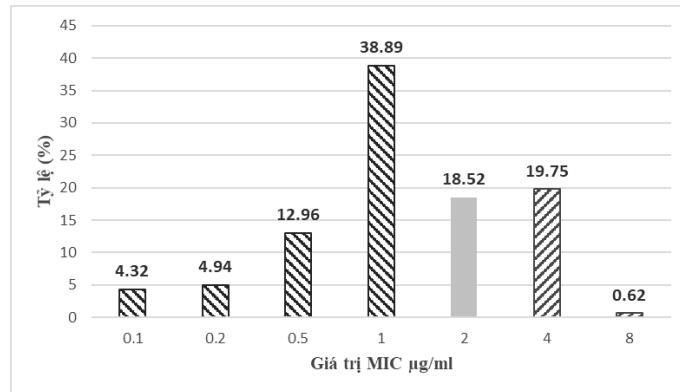
Phế cầu nhạy cảm với amoxicillin chiếm tỷ lệ cao nhưng xu hướng đang chuyển dịch sang trung gian và kháng. $MIC_{50} = 1\mu\text{g/l}$, $MIC_{90} = 2\mu\text{g/l}$.

Hình 3.6: Phân bố MIC của cefotaxim



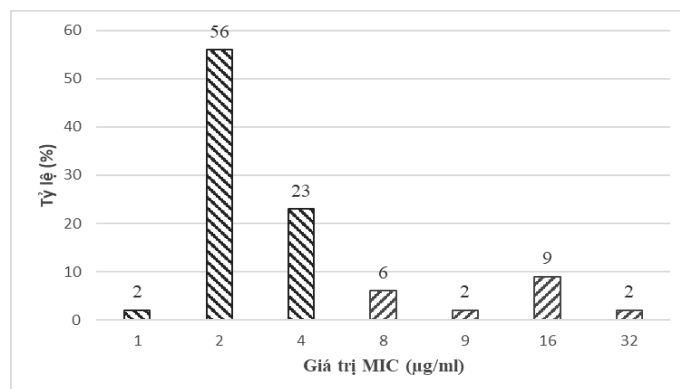
Phế cầu đã chuyển dần sang phía bên phải, nghĩa là sang trung gian và kháng với kháng sinh cefotaxim. $MIC_{50} = 1\mu\text{g/l}$, $MIC_{90} = 4\mu\text{g/l}$.

Hình 3.7: Phân bố MIC của ceftriaxon



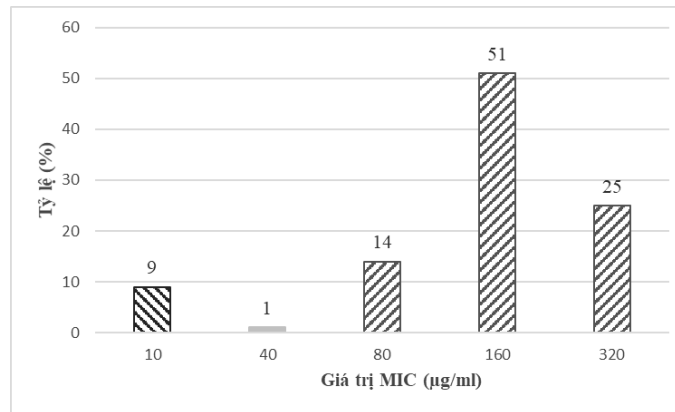
Xu hướng phế cầu đã chuyển dần sang trung gian và kháng kháng sinh ceftriaxon. $MIC_{50} = 1\mu\text{g/l}$, $MIC_{90} = 4\mu\text{g/l}$.

Hình 3.8: Phân bố MIC của chloramphenicol



Có 19% phế cầu kháng với chloramphenicol. MIC₅₀ = 2 µg/l, MIC₉₀ = 9µg/l.

Hình 3.9: Phân bố MIC của TMP/SMX



Phế cầu chuyển gần như hoàn toàn sang bên kháng với kháng sinh TMP/SMX. MIC₅₀ = 160 µg/l, MIC₉₀ = 320 µg/l.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm kháng kháng sinh của phế cầu khuẩn

Qua phân tích kháng sinh đồ, chúng tôi thấy phế cầu có tỷ lệ kháng rất cao với các kháng sinh nhóm macrolid (97,4% với azithromycin, 98,5% với clarithromycin và 96,9% với erythromycin), kháng 90% với trimethoprim/sulfamethoxazon, kháng 95,3% với clindamycin, kháng 73,4% với tetracyclin, 19% kháng với chloramphenicol. Phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin, 56,1% không nhạy cảm với penicillin G, chỉ còn 3,8% phế cầu nhạy cảm với penicillin V. Tuy nhiên phế cầu còn nhạy cảm 95% với amoxicillin, nhạy cảm 100% với rifampin, linezolid, vancomycin. Phế cầu giảm nhạy cảm với các kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 3 (C3G): 57,4% nhạy cảm với cefotaxim và 61,1% nhạy cảm với ceftriaxon. Phế cầu đã kháng với các kháng sinh quang trọng levofloxacin (kháng 0,6%).

Jae-Hoon Song, Phạm Hùng Vân và cộng sự (2004), nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu ở 14 trung tâm của 11 nước châu Á và Trung Đông từ tháng 1 năm 2000 đến tháng 6 năm 2001, kết quả thu được 685 chủng phế cầu (Việt Nam 64 chủng) có 23% là trung gian (MIC = 0,12-1µg/ml), 29,4% kháng với penicillin (MIC ≥ 2 µg/ml), (Việt Nam, 20,6% là trung gian và 71,4% là kháng với penicillin). Tỷ lệ trung gian và kháng với amoxicillin lần lượt là 2,6% và 4,4%

(Việt Nam 14,3% và 22,2%). Tỷ lệ trung gian và kháng với ceftriaxon là 1,9% và 0,9% (Việt Nam là 9,5% và 3,2%). Tỷ lệ trung gian và kháng với erythromycin là 1,8% và 53,1% (Việt Nam là 92,1% và 1,6%) [3].

Phạm Hùng Vân và cộng sự, nghiên cứu trong 2 năm 2010 và 2011, tại 11 Trung tâm ở cả 3 Miền của Việt Nam trong đó có Bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả thu được 206 chủng phế cầu từ trẻ em, phế cầu kháng 99,5% với azithromycin, 99% với erythromycin, kháng 96,1% với TMP/SMX, kháng 86,4% với clindamycin, kháng 81,6% với tetracyclin, kháng 68,4% với chloramphenicol. Phế cầu còn nhạy cảm với penicillin, chỉ có 1% kháng với penicillin. Phế cầu nhạy cảm 100% với amoxicillin và với vancomycin. Phế cầu đã kháng 0,5% với kháng sinh quang trọng levofloxacin [4].

Torumkuney D. và cộng sự nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu từ 2016-2018 ở bốn nước Đông Nam Á trong đó có Việt Nam, kết quả thu được 161 chủng phế cầu ở Việt Nam. Phế cầu kháng 93,8% với azithromycin, kháng 96,3% với clarythromycin, kháng 95,7% với erythromycin, kháng 78,3% với TMP/SMX. Chỉ còn 62,1% chủng phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon. Phế cầu có 12% và 28% trung gian và kháng với amoxicillin, phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin, có 30,4% không nhạy cảm với với penicillin G, chỉ còn 1,2% nhạy cảm với penicillin V. Đã có 10% chủng phế cầu kháng với kháng sinh quan trọng levofloxacin [5].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy phế cầu kháng với 3 nhóm kháng sinh chiếm tỷ lệ cao nhất (32,93%), có một trường hợp kháng với tất cả 6 nhóm kháng sinh (chiếm 0,61%). Phế cầu đa kháng (kháng ít

nhất 3 nhóm kháng sinh) chiếm 64%.

Tác giả Mattias Larsson và cộng sự, nghiên cứu tính đa kháng kháng sinh của vùng nông thôn Ba Vì trong các năm 1999, 2007 và 2014 thấy tỷ lệ đa kháng kháng sinh của phế cầu lần lượt là 31%, 60% và 80% [6], [7]. Nghiên cứu của tác giả Wang C. Y. và cộng sự tại 10 bệnh viện ở Trung Quốc vào năm 2016 có tỷ lệ đa kháng kháng sinh của phế cầu là 46,1% ở bệnh nhi có bệnh phế cầu xâm nhập [8]. Mạng lưới giám sát tác nhân kháng thuốc châu Á đã thực hiện nghiên cứu giám sát tiến cứu tại 60 bệnh viện ở 11 quốc gia châu Á từ năm 2008 đến 2009, phế cầu đa kháng thuốc chiếm 59,3%, trong đó ở Trung Quốc là 83,3% và ở Việt Nam là 73,3% [9].

Tỷ lệ phế cầu đa kháng kháng sinh trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của Mạng lưới giám sát tác nhân kháng thuốc châu Á, cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Wang C. Y.. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn hẳn kết quả nghiên cứu của tác giả Mattias Larsson do tác giả lấy điểm ngắt pK/pD của kháng sinh penicillin và cefotaxim theo tiêu chuẩn cũ là 0,06 - 2µg/ml và 0,5 - 2µg/ml, thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (tiêu chuẩn mới, điểm ngắt pK/pD của kháng sinh penicillin G là 2 - 8µg/ml, penicillin V là 0,06 - 2µg/ml và cefotaxim là 1 - 4µg/ml). Tuy tỷ lệ đa kháng sinh của phế cầu không giống nhau tùy theo thời gian và địa điểm nghiên cứu nhưng tỷ lệ này hầu hết trên 50% và càng ngày càng tăng, là mối đe dọa lớn đến nền y tế của toàn thế giới.

Phế cầu đa kháng kháng sinh lần đầu tiên được mô tả vào năm 1977 tại Nam Phi sau đó lan ra khắp thế giới. Phế cầu kháng với kháng sinh penicillin đồng thời kháng với các kháng sinh nhóm macrolid, clindamycin, chloramphenicol, trimethoprim/sulfamethoxazon và tetracyclin, tuy nhiên phế cầu còn nhạy với các kháng sinh vancomycin, rifampin, imipenem. Từ đó dẫn đến phá vỡ nguyên tắc sử dụng kháng sinh như sử dụng ceftriaxon, clindamycin để điều trị viêm tai giữa, sử dụng imipenem, vancomycin để điều trị viêm phổi và sử dụng vancomycin, rifampin để điều trị viêm màng não mủ [9]. Điều này làm tăng áp lực chọn lọc do sử dụng kháng sinh rộng rãi và tiếp tục dẫn đến tình trạng kháng kháng sinh. Vấn đề này chỉ được giải quyết khi chúng ta thực hiện tốt các biện pháp phòng bệnh, đặc biệt cần phải nghiên cứu, phát triển và sử dụng vắc xin phế cầu để giảm tỷ lệ bị bệnh và giảm tỷ lệ người lành mang vi khuẩn, đồng thời cần kiểm soát tốt việc sử dụng

kháng sinh trong bệnh viện cũng như ngoài cộng đồng.

Theo Trung tâm dữ liệu quốc gia về phế cầu của Pháp, từ khi áp dụng chiến lược quốc gia về quản lý và sử dụng kháng sinh (năm 2001) và từ khi đưa vắc xin phòng chống phế cầu vào chương trình tiêm chủng mở rộng (năm 2003), tỷ lệ phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin giảm dần đều từ 52% vào năm 2003 xuống 21% vào năm 2014 [10].

4.2. Đặc điểm kháng kháng sinh ở trẻ em viêm phổi do phế cầu

Khả năng nhạy cảm của phế cầu với kháng sinh cefotaxim liên quan đến tuổi của trẻ bị viêm phổi do phế cầu, trẻ dưới 2 tuổi ít nhạy cảm với cefotaxim hơn so với trẻ từ 2 tuổi trở lên, với $p < 0,05$. Tiêm chủng mở rộng không đầy đủ liên quan có ý nghĩa thống kê đến tình trạng kháng cefotaxim của phế cầu với $p < 0,05$, tỷ lệ kháng cefotaxim cao ở nhóm trẻ tiêm chủng mở rộng không đầy đủ (57,69%). Tiêm vắc xin phòng phế cầu không liên quan đến tính nhạy cảm kháng sinh của phế cầu với cefotaxim, tuy nhiên tỷ lệ không tiêm vắc xin cao ở cả 3 nhóm nhạy cảm (95,70%), trung gian (93,02%) và kháng (96,15%) của phế cầu với cefotaxim.

5. KẾT LUẬN

Phế cầu khuẩn có tỷ lệ kháng cao > 95% với các kháng sinh nhóm macrolid, kháng 90% với cotrimoxazol, kháng 95,3% với clindamycin. Phế cầu khuẩn nhạy cảm 43,9% với penicillin G ($MIC_{90}=4 \mu\text{g/ml}$), nhạy cảm 57,4% với cefotaxim ($MIC_{90}=4 \mu\text{g/ml}$), nhạy cảm 61,1% với ceftriaxon ($MIC_{90}=4 \mu\text{g/ml}$), nhạy cảm 95% với amoxicillin ($MIC_{90}=2 \mu\text{g/ml}$), nhạy cảm 100% với rifampicin, linezolid, vancomycin. Phế cầu đa kháng kháng sinh chiếm 64%.. Kết quả trên cũng cho thấy phế cầu khuẩn đã kháng với nhiều nhóm kháng sinh với tỷ lệ cao, vì vậy cần làm kháng sinh đồ để lựa chọn kháng sinh có độ nhạy cảm cao nhất để điều trị cho trẻ em viêm phổi do phế cầu khuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Wahl B, Osbrien KM, Greenbaum A et al., Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in India: modelled estimates for 2000-15., The lancet Glob Health, Vol.7(6), pp.735-747, 2018.

- [2] Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, Phương pháp nghiên cứu khoa học, Sách đào tạo sau đại học, Nhà Xuất bản Y học, 2018.
- [3] Song JH, Jung SI, Ko KS et al., High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother*, 48 (6), 2101-2107, 2004.
- [4] Van PH, Binh PT, Minh NH et al., Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2009-11 in Vietnam. *J Antimicrob Chemother*, 71 Suppl 1 (Suppl 1), i93-102, 2016.
- [5] Torumkuney D, Van PH, Thinh LQ et al., Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016-18 in Vietnam, Cambodia, Singapore and the Philippines: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *J Antimicrob Chemother*, 75 (Suppl 1), i19-i42, 2020.
- [6] Hoa NQ, Trung NV, Larsson M et al., Decreased *Streptococcus pneumoniae* susceptibility to oral antibiotics among children in rural Vietnam: a community study. *BMC Infect Dis*, 10 (85), 1-11, 2010.
- [7] Larsson M, Nguyen HQ, Olson L et al., Multi-drug resistance in *Streptococcus pneumoniae* among children in rural Vietnam more than doubled from 1999 to 2014. *Acta Paediatr*, 111 (6), 1916-1923, 2021.
- [8] Wang CY, Chen YH, Fang C et al., Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in pediatrics: A multicenter retrospective study in mainland China. *Medicine (Baltimore)*, 98(24), e15942, 2019.
- [9] Kim SH, Song JH, Chung DR et al., Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother*, 56 (3), 1418-1426, 2012.
- [10] Batah Jameed and Vanron Emmanuenlle, Rappor dactivite 2020, Epidemiologie 2018 -2019, Centre National de Reference des Pneumocoques, Crteil. pp1-80, 2020.

